Lane Medical Library

„Ueber einige Schlafmittel unter besonderer Berücksichtigung des Novonals und seiner Anwendung in der Zahnheilkunde."

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruperto-Carola-Universität zu Heidelberg

vorgelegt am 5. Juli 1929

von

Günther Hanstein
approb. Zahnarzt.

Zweibrücker Druckerei G. m. b. H.
1929.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153506_0029

Wenn man von der Bedeutung eines Schlafmittels für die Zahnheilkunde spricht, muß man seine Verwendung als Hypnotikum gesondert von der des Sedativums betrachten. Sehr viele Medikamente, die gute Sedativa darstellen, sind als Hypnotika aus verschiedenen Gründen nicht verwendbar.

Zur Verwendung in der Zahnheilkunde muß ein Hypnotikum vor allem den mehr oder minder starken physischen Schmerz überwinden können, der sich nach größeren Eingriffen in der Mundhöhle dem physiologischen Schlaf als Hindernis entgegenstellt. Wenn auch oft nach Abklingen der beim Eingriff angewandten Anästhesie Nachschmerzen auftreten, so pflegen sie doch tagsüber durch die Ablenkung, die der Patient durch Umgebung, Arbeit u. ä. m. erfährt, keine wesentlich störende Rolle zu spielen. Erst wenn der Patient sich zur Ruhe begeben hat, wenn also die erwähnten Umstände ausgeschaltet sind, wenn außerdem noch durch die horizontale Körperlage die Gefäße der Mundhöhle stärker gefüllt sind, erst dann treten die Schmerzerscheinungen wieder stärker hervor.

Die psychische Erregung, die in der Allgemeinmedizin zumeist die Indikation zur Anwendung eines Hypnotikums bildet, fällt in der Zahnheilkunde kaum ins Gewicht; meist pflegt diese Erregung bald nach dem Eingriff abzuklingen; die Erregung v o r dem Eingriff bedarf nur eines Sedativums.

Es ist aber nicht nur an die Nachschmerzen nach operativen Eingriffen zu denken, auch die gelegentlich auftretenden Schmerzen nach Arsen-Einlagen, nach Irritierung der Pulpa durch Silikatfüllungen oder durch Beschleifen eines nicht devitalisierten Zahnes, Reizungen des Periodonts durch Wurzelfüllungen oder durch Instrumente, Kieferbrüche und -Luxationen, dentitio difficilis und Erkrankungen der Mundschleimhaut sind hierher zu zählen. Teils wird das Einschlafen da-

durch hinausgezögert, teils aber — bei zu starkem Schmerz oder hypersensiblen Patienten — ist eine schlaflose Nacht die Folge. Sehr oft geht allein hierdurch das Vertrauen des Patienten zu dem Arzt als Helfer verloren.

Neben dieser hypnotischen Komponente des Medikamentes spielt seine Verwendung als Sedativum eine wichtige Rolle. Hier ist mit seiner Verwendung sogar ein unmittelbarer Vorteil für den behandelnden Zahnarzt verbunden: Gelingt es, den ängstlichen und daher unruhigen Patienten mit Hilfe des Sedativums ruhiger und gleichgültiger zu machen, so kann auch der beabsichtigte Eingriff bedeutend leichter und schneller vonstatten gehen. Die Abwehrbewegungen des Patienten, die z. B. bei Mandibularanästhesien oft gefährliche Wirkungen haben könen, fallen aus oder sind leichter zu überwinden; Extraktionen werden nicht gestört, die Kollapsgefahr — oft nur eine Folge psychischer Erregung — wird gemindert. Bei Behandlung von Patientinnen mit weit vorgeschrittener Gravidität wird die Möglichkeit unbeabsichtigter Nebenwirkungen geringer.

In der Kinderpraxis — vor allem in der Schulzahnpflege — übt die Ruhigstellung vor dem Eingriff ebenso starken Einfluß auf die anderen Kinder aus, wie wir es sonst bei der Verbreitung der Unruhe durch ein einziges Kind zu sehen gewohnt sind; die schonende Anwendung eines Sedativums ist m. E. hier auch von außerordentlicher Bedeutung für das weitere Zutrauen des Kindes.

Über Ursache, Wesen und Bedeutung des Schlafes ist die Wissenschaft heute noch sehr im Unklaren. Man nimmt an, daß sich nach einer gewissen Wachzeit, vor allem nach körperlicher Tätigkeit, „Ermüdungsstoffe" abspalten, die das Müdigkeitsgefühl und schließlich den Schlaf herbeiführen. Welcher Art diese Stoffe aber sind, ist ebenso unbekannt wie der Chemismus des Schlafvorganges selbst.

Es ist auch außerordentlich schwer, diese Vorgänge und Zusammenhänge zu erforschen. Wie Renner berichtet, ist z. B. der Schlaf des Tieres schon in somatischer Beziehung verschieden von dem des Menschen: Während beim Tiere im Schlafzustand die Gefäße des Gehirnes kontrahiert sind, beobachtet man beim Menschen Dilatation der Gefäße.

Bei den Schlafstörungen muß man generell unterscheiden zwischen symptomatischer Agrypnie und essentieller Agrypnie.

Bei symptomatischer Agrypnie sind es periphere Reize, wie Schmerz, Hustenreiz, Pruritus, die das Einschlafen verhindern bzw. den Schlaf unterbrechen. Auch störender Lärm gehört zu dieser Gruppe. Wichtig ist vor allem, daß nicht krankhafte Vorgänge in der Großhirnrinde selbst die Ursache bilden.

Bei essentieller Agrypnie hingegen liegen die erwähnten peripheren Reize nicht vor, die Agrypnie ist hier Teilerscheinung einer Krankheit, z. B. der Neurasthenie, vieler Formen geistiger Störung usw. (P i l c z.)

G w e r d e r bringt die Schlafstörungen essentieller Agrypnie in folgendes Schema:

I. Gehirn: a) zellulären Ursprungs?
b) vasomotorischen Ursprungs?
c) Störung der Beziehungen beider zueinander?
II. Arteriosklerotische Basis?
III. Herzerkrankungen?

Für die Zahnheilkunde kommen nur Störungen aus dem Gebiet der symptomatischen Agrypnie in Frage.

Wenn ich zur Frage der Therapie dieser Agrypnieen, das heißt — außer der selbstverständlichen, aber hier nicht zu betrachtenden kausalen Therapie! — zur Frage der anzuwendenden Hypnotika übergehe, so ergibt sich als erste Frage: Was muß man von einem Schlafmittel inbezug auf Zusammensetzung und vor allem auf Wirkung verlangen können?

Da wir die ursächlichen Zusammenhänge zwischen Organismus und Schlaf nicht kennen, da wir andererseits diesen physiologischen Schlaf möglichst getreu nachahmen wollen, müssen wir versuchen, die unserer Beobachtung zugänglichen Symptome hervorzurufen und alle Nebenerscheinungen auszuschalten. Dabei ergeben sich folgende Forderungen:

1. Das Mittel muß leicht löslich und nicht unangenehm schmeckend sein.

2. Die Magenschleimhaut — oder bei Applikation mittels Suppositorien: die Darmschleimhaut — darf nicht gereizt werden. (Die Applikation mittels Injektion soll in dieser Arbeit unberücksichtigt bleiben, da sie für die ambulante Behandlung nicht in Frage kommt.) Ebenso dürfen keine Schädigungen (nekrotische Veränderungen oder Entzündungen) der Austrittsstelle des Hypnotikums, der Niere, entstehen.

3. Der Schlaf soll rasch eintreten, ca. ¼—½ Stunde nach Einnahme des Medikamentes muß ein subjektives Müdigkeitsgefühl vorhanden sein. Ein vorhergehendes Excitationsstadium ist ungünstig.

4. Der Schlaf muß auch eine genügende Tiefe besitzen. Da aber nach Untersuchungen von Renner die physiologische Schlaftiefe nach den ersten Stunden steil auf niedrige Werte fällt, gilt es, eine protrahierte leichte Narkose zu schaffen, um die Folgen des unerquicklichen „bleiernen" Schlafes zu vermeiden.

5. Es darf nur das Großhirn leicht gelähmt sein, die Rückenmarksreflexe dürfen nicht stark herabgesetzt sein, Reflexe seitens der gefüllten Blase und des Mastdarmes müssen erhalten bleiben.

6. Der Blutdruck darf nicht erheblich unter den Normalwert sinken, der Puls muß der des physiologischen Schlafes sein.

7. Der Schlaf soll 6—8 Stunden dauern, doch hiernach abgeschlossen sein, damit die Arbeitsfreudigkeit und -möglichkeit nicht durch protrahierte Somnolenz beeinträchtigt wird.

8. Nach dem Schlafe dürfen keine Nachwehen entstehen, wie Benommenheit, Schwindel, Erbrechen, ataktische Störungen usw.

9. Respiration, Zirkulation und Stoffwechsel müssen ungestört bleiben, das Blutbild muß unverändert sein.

10. Die therapeutische Breite des Mittels muß groß sein.

11. Kumulation darf auch bei längerem Gebrauch nicht entstehen.

12. Das Mittel darf weder Gewöhnung noch Sucht hervorrufen.

Im folgenden sollen einige Schlafmittel besprochen werden, die historisches Interesse haben, die sich bewährt haben oder die in ihrem Aufbau neue Momente bieten. Vorher einige Bemerkungen allgemeiner Art.

Man kann, um eine Übersicht über die Fülle der Hypnotika zu gewinnen, eine Einteilung nach der Wirkungsart des betreffenden Medikamentes vornehmen; z. B. Einschlafmittel Mittel zur Vertiefung des Schlafes, solche zur Verlängerung

des Schlafes und schließlich Kombinationen. Ich ziehe die Einteilung auf Grund der chemischen Konstruktion vor, wobei ich nicht übersehe, daß die erstgenannte Gliederung für den Praktiker vorteilhafter ist.

Unter Berücksichtigung des chemischen Bildes habe ich die zu besprechenden Hypnotika in folgender Reihe angeordnet:

I. Derivate der Fettreihe, also der aliphatischen Kohlenwasserstoffe.
II. Derivate der Carbaminsäure.
III. Schwefelhaltige Verbindungen.
IV. Derivate des Harnstoffes.
V. Derivate der Barbitursäure.
VI. Ein Hydantoin-Präparat.
VII. Derivate des Opiums.
VIII. Kombinationen.

In einem Kohlenwasserstoffkomplex verleiht die Substitution von Wasserstoffatomen durch die Halogene Chlor oder Brom sowie durch Alkylreste der ganzen Gruppe hypnotische Wirkung.

Von wesentlicher Bedeutung für die Stärke dieser Wirkung ist vor allem die direkte Bindung der Substitute an ein Kohlenstoffatom. Bei den Alkylsubstituten kann man insofern von einer Gesetzmäßigkeit sprechen, als allgemein Äthylreste und die nächst höheren Reste — besonders die der Isoform — eine weitaus stärkere Wirkung gewähren als die Methylgruppen. Daneben spielt neuerdings noch die Anlagerung ungesättigter Alkyle, wie z. B. des Allyl-Radikales, eine wichtige Rolle. Bockmühl hebt die Bedeutung, die das von Alkylradikalen bzw. von Halogenatomen flankierte C-Atom innerhalb des ganzen Moleküles besitzt, dadurch hervor, daß er diesem Komplex die Bezeichnung „hynophore Gruppe" gibt.

Suchantke behauptet, daß bei sonst gleicher chemischer Zusammensetzung die hypnotische Wirkung mit der Anzahl der C-Atome zunehme. Dieser Satz trifft aber für die Vergrößerung der Alkylgruppen nicht zu, hier ist eine gewisse, wenn auch noch nicht ganz erforschte Grenze gesetzt. E. Fischer und v. Mehring glaubten z. B. (nach Boedecker und Ludwig), daß im Bereiche der Barbitursäurederivate das Proponal, die Di-propyl-barbitursäure, das

Maximum der hypnotischen Wirkung darstelle. Boedecker und Ludwig stellten aber fest, daß die Phenyl-Aethyl-Barbitursäure und die Diaethylbarbitursäure bei kleineren Dosen dieselbe Wirkung entfalten wie Proponal, ihm also überlegen sind. Es sei hierbei nochmals an die weiter oben erwähnte Wirkung der Allylgruppe erinnert.

An Tierversuchen hat Joachimoglu festgestellt, daß in der Methan-, Aethan- und Aethylenreihe die lähmende Wirkung mit der Anzahl der Halogenatome zunimmt; eine Ausnahme bildet Tetrachloraethylen, das sich als schwächer erwies als Trichloräthylen. Zugleich beobachtete er bei diesen Versuchen, daß eine Reihe von Chlorderivaten des Methans, Aethans und Aethylens neben der lähmenden eine erregende Komponente besitzen.

Amidogruppen schwächen zwar die hypnotische Wirkung; da sie jedoch blutdruckerhöhend und erregend auf das Respirationszentrum wirken, spielen sie eine wesentliche Rolle bei der Bekämpfung gewisser Nebenwirkungen.

Chlor und Schwefel schädigen in stärkerer Konzentration den Herzmuskel. Brom ist nicht so schädlich, doch ist die Gefahr einer Akne immer vorhanden.

Die Hypnotika der Barbitursäure haben gemeinsam, daß sie benommenen Kopf und Schwindelgefühl am nächsten Tag verursachen. Bei den Schlafmitteln der Fettreihe ist hervorzuheben, daß sie nie Obstipation verursachen, eine Tatsache, die vor allem in der Kinderheilkunde von Bedeutung ist.

Einige Autoren sind der Ansicht, jede, mindestens aber die meisten Nebenwirkungen ließen sich durch vorsichtige Dosierung vermeiden. Diese Methode mag wohl angebracht sein in der Allgemeinmedizin, wo der Arzt die Konstitution des Patienten genau kennt, wo auch durch die wochen-, oft monatelange Anwendung des Medikamentes eine Kontrolle über die Wirkung der einzelnen Dosierung möglich ist. Da in der Zahnheilkunde die Verwendung eines Hypnotikums selten über 4—5 Nächte notwendig ist, muß ein brauchbares Medikament eine therapeutische Breite besitzen, innerhalb derer keine Nebenwirkungen zu erwarten sind.

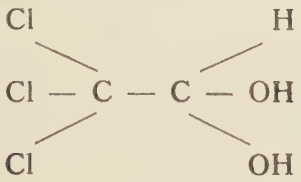
Es sei an dieser Stelle auf eine Tatsache aufmerksam gemacht, die Renner gelegentlich der Besprechung des Veronals anführt: Topp hat durch Versuche an sich selbst festgestellt, daß das Erscheinen und der Grad der Neben-

wirkungen in hohem Maße von der Applikationsart abhängig sind. Nahm Topp Veronal 0,75 g als trockenes Pulver auf die Zunge, so machten sich die Nebenerscheinungen (Rausch, Erbrechen, Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit) in äußerst unangenehmem Grade bemerkbar. Löste Topp dagegen 0,75 g Veronal in heißem Wasser, war er vollkommen beschwerdefrei.

Zum Schlusse dieser allgemeinen Bemerkungen sei erwähnt, daß alle stärkeren Hypnotika bei Hämophylie contraindiziert sind.

I. Derivate der Fettreihe

1. Chloralhydrat



Die historische Bedeutung dieses Hypnotikums ist darin zu suchen, daß es — 1832 von Liebig hergestellt, 1869 von Liebreich in die Therapie eingeführt — das erste Schlafmittel darstellte, das kein Derivat des bis dahin in dieser Klasse der Medikamente dominierenden Opiums war.

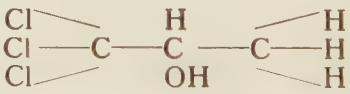
Es ist ein weißes Pulver von scharfem, ätzendem Geschmack und von intensivem Geruch. Bei kleineren Dosen (0,5 für Erwachsene) tritt kein Schlaf ein, Erregungszustände mit Halluzinationen quälen den Patienten. (Pilcz.) Liebreich nahm an, daß Chloralhydrat im Körper in Chloroform zerfalle, wie dies im Reagenzglas zu beobachten war. Diese Ansicht erwies sich als irrig: Chloralhydrat zirkuliert im Körper unverändert, es wird zum Teil unverändert, zum Teil gepaart mit Glukuronsäure als Urochloralsäure im Harn ausgeschieden. Nach Einnahme von 1.0—2.0 g tritt nach wenigen Minuten angenehme Müdigkeit ein, der ein mehrstündiger Schlaf folgt. Die Pupille ist verengt, erweitert sich jedoch sofort beim Erwachen; oft sind Träume eine störende Erscheinung. Exzitationsstadium ist bei normaler Dosis nie beobachtet worden. Die Atmung ist etwas langsamer als im physiologischen Schlaf, Puls ist stark verlangsamt, Temperatur herabgesetzt, denn Chloralhydrat erzeugt ausgiebige Dilatation der peripheren Hautgefäße. Es reizt lokal die Magenschleimhaut

und lähmt vor allem im Herzmuskel die Reizerzeugung. Es ist daher contraindiziert bei Herz-, Gefäß- und Magenkranken. Pilcz hat bei Bettlägerigen Decubitalulcera beobachtet, die er der vasoparalytischen Wirkung des Chloralhydrates zuschreibt. Bei Herzkranken wird Cyanose beobachtet, vielleicht eine Kombination der herzschädigenden und der vasodilatatorischen Komponenten des Hypnotikums. Zum Teil wird das Medikament noch verwendet bei schweren, durch keine anderen Hypnotika zu heilenden Agrypnien, bei Tetanas-, Strychnin- und Epilepsie-Krämpfen. Renner ist für absolute Entfernung aus dem Arzneischatz, wobei er vor allem auf den Marasmus hinweist, den die chronische Verwendung zur Folge hat, auch Suchantke warnt wegen des Eiweißzerfalles.

Frühsymptome des chronischen Chloralismus sind: Verdauungsstörungen, Urticaria, Petechien, Hautödeme, flüchtige Erytheme; bedrohlich sind: Atemnotanfälle (begünstigt durch Alkoholgenuß;), allgemeine Schwäche in geistiger und körperlicher Hinsicht.

Akute Vergiftung ist nach Renner in den letzten 25 Jahren nur einmal in Deutschland vorgekommen. Die letale Dosis ist ca. 5 g.

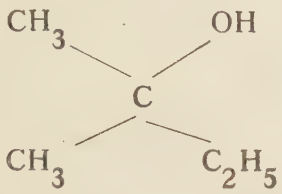
I. 2. Ein naher Verwandter des Chloralhydrates ist das Isopral, ein Trichlorisopropyl-Alkohol, Dosis efficax 0.5 bis 1.0 g.



Die Bedrohung des Herzmuskels ist geringer als beim Chloralhydrat, aber trotzdem ist das Medikament bei ernsteren Herzaffektionen sowie bei Magen- und Gefäßerkrankungen contraindiziert. Suchantke hält das Präparat für angebracht bei Agrypnien im Gefolge funktioneller und organischer Erkrankungen des Nervensystems, bei psychischen Störungen und Entziehungskuren. Außerdem empfiehlt dieser Autor es zur rectalen Unterstützung der Narkose. Die geistigen Störungen bei chronischem Gebrauche von Chloral und Isopral beschreibt Renner, der sie besonders bei Psychopathen beobachten konnte, als pseudoparalytische Zustände mit läppischem, großtuerischem Wesen, Euphorie, ataktischen Stö-

rungen, Silbenstolpern und Schriftveränderung. Bei plötzlicher Entziehung der Medikamente sah er Delirien oder epileptiforme Krämpfe.

I. 3. Amylenhydrat (Dimethylaethylcarbinol) ist ein tertiärer Amylalkohol. 4.0! 8.0!



Das Präparat hat einen scharfen, pfefferminzartigen Geschmack und Geruch, nach Pilcz nicht in der Exspirationsluft, während Müller es dort festgestellt hat. Nach Einnahme von 2.0 bis 4.0 g tritt der Schlaf schnell und zuverlässig ein. Müller hält das Medikament für frei von Nebenwirkungen, Renner beobachtete Aufstoßen und tagelang andauernden brennenden Geschmack, Poulsson berichtet über Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen. In der Stärke der hypnotischen Wirkung steht Amylenhydrat zwischen Chloralhydrat und dem weiter unten zu besprechenden Paraldehyd. Es tritt keine eigentliche Gewöhnung ein, bei langdauernder Verwendung geht man allmählich auf die noch ganz ungefährliche doppelte Anfangsdosis von ca. 4 g.

Eine Vergiftung mit 18.0 g bewirkte einen 30stündigen Schlaf mit röchelnder Atmung und Miosis, anschließend derartige Erregung, daß sich Fesselung des Patienten als nötig erwies.

Renner hat nach 14tägigem Gebrauch Anzeichen von Sucht bemerkt.

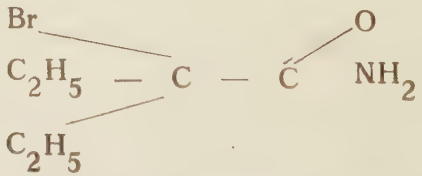
I. 4. Dormiol, eine Kombination von Chloral und Amylenhydrat, hat vor Chloralhydrat den Vorzug, daß die Nebenwirkungen, vor allem auf Herz- und Magendarmtractus, fehlen (Renner, Suchantke) oder selten sind. Das Medikament schmeckt ölig und brennend. Poulsson rühmt seine schnelle Wirkung und nennt es „meist zuverlässig", doch haben andere Autoren (Renner, Suchantke) oft Versager beobachtet. Zien empfiehlt es zur Abwechslung bei Veronalgebrauch.

1. 5. Paraldehyd (5.0!, 10.0!) wurde 1882 von Cervello in die Therapie eingeführt und hat die chemische Struktur eines dreifachen Acetaldehyds; $(CH_3 — CHO)_3$. Es gefährdet Herz, Gefäße und Atmung wenig, wirkt schnell und sicher bei der Normaldosis 2.0—4.0 g. Während Poulsson dem Medikament starkreizende Wirkung auf den Magendarmkanal zuschreibt, hat Pilcz monatelangen Gebrauch ohne diese Nebenerscheinungen beobachtet. Da es als Aldehyd aber grundsätzlich die Schleimhäute reizt, ist es mindestens bei Lungenkranken kontraindiziert. Die beiden Hauptnachteile des Medikamentes sind der außerordentlich unangenehme Geschmack, der sogar den des Amylenhydrates übertrifft, und die Gefahr der schnellen Gewöhnung. Alkoholiker mißbrauchen dies Hypnotikum nicht selten, da sie bald seine Verwandtschaft mit Alkohol bemerken.

Chronische Vergiftung — bei täglichem Gebrauch von ca. 10—30 g — zeigt dieselben Formen wie die Alkoholvergiftung. Fälle von akuter Vergiftung mit letalem Ausgang sind nicht beschrieben. Zwei Geisteskranke, die je 50 g reines Paraldehyd tranken, schliefen ohne weitere Folgen je 14 bzw. 19 Stunden, bei Einnahme von 104 g hatte der Schlaf eine Dauer von 32 Stunden (Poulsson). Renner hat festgestellt, daß eine Dosis von 150 g noch nicht letal wirkt. Abstinenzerscheinungen sind selten.

Das Medikament wird — vor allem seines widerlichen Geruches wegen — nur noch selten angewandt, zur Abwechslung mit anderen Hypnoticis und bei Geisteskranken.

I. 6. Im Neuronal, dem Bromdiäthylacetamid, sehen wir zum ersten Mal Brom als substituens. Neuronal, das die chemische Struktur



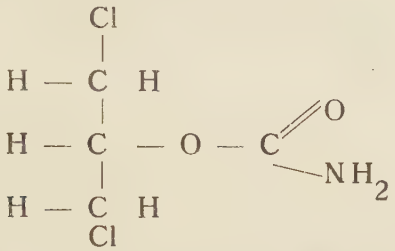
besitzt, enthält 41 Proz. Brom, wirkt hierdurch — wie die weiter unten beschriebenen Präparate Bromural und Adalin — mild und wird in der Leber leicht zersetzt. Kumulation ist daher nicht zu befürchten. Müller gibt es nur in Dosen 0.25—0.5 g als Sedativum und zählt es zu den relativ schwa-

chen Schlafmitteln, während Suchantke es in Bezug auf Stärke der Wirkung direkt hinter das Veronal einreiht. Bei Schmerzen versagt es und läßt in der Wirkung bei häufiger Reichung rasch nach. Manchmal wird geklagt über Aufstoßen, leichten Kopfschmerz und leichte Benommenheit. Renner berichtet über gelegentliches Erbrechen, einmal Urticaria und über Geh- und Sprechstörungen nach langem Gebrauch.

Als zweite Gruppe folgen nach diesen Abkömmlingen der aliphatischen Kohlenwasserstoffreihe die

II. Carbaminsäure-Ester.

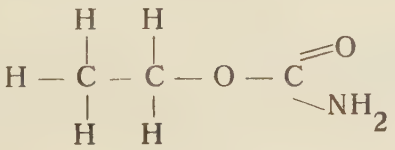
1. Aleudrin ist der Carbaminsäureester des Dichlorisopropylalkohols.



Das Mittel ergibt, 1.0 g warm gelöst, nach ½—1 Stunde einen 4—7stündigen Schlaf, aus dem der Patient erfrischt erwacht. Die hypnotische Cl-Komponente wird durch die Amidogruppe geschwächt, die das Respirationszentrum anregt und blutdruckerhöhend wirkt; hierdurch wird der „bleierne" Schlaf vermieden.

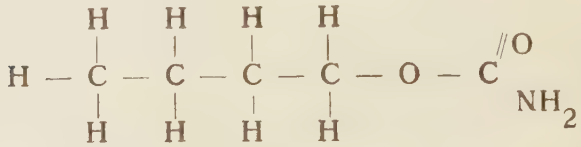
Renner vermutet beim Aleudrin sowie bei dem ihm verwandten Aponal dieselben Nachwirkungen, die er beim Hedonal beobachtete; manchmal Kater am folgenden Tage, Diurese während des Schlafes, die aber nicht störend war, unsichere Wirkung bei längerer Anwendung. Einmal wurde sofortiges Erbrechen gesehen.

II. 2. Der Carbaminsäureäthylester Urethan



ist von zu schwacher Wirkung beim Menschen, er besitzt außerdem schlechten Geschmack. Sowohl die indirekte Bindung der Aethylgruppe an das Kohlenstoffatom (durch die Esterverbindung) als auch die Amidogruppe dürften die Ursache dieser schwachen Wirkung sein.

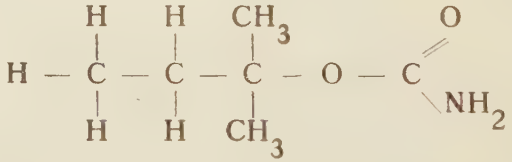
II. 3. Hedonal, der Carbaminsäureamylester



ist zwar stärker, als Urethan, aber ebenfalls noch zu schwach. Man kann bis 5 g als Einzeldosis geben. Suchantke hat Polyurie sowie Gewöhnung beobachtet. Man gibt das Medikament neuerdings rektal bei Kindern.

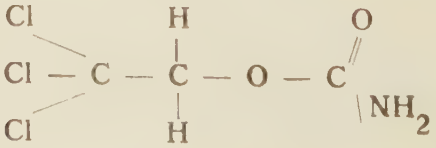
Renner berichtet einen Fall akuter Intoxication: nach Einnahme von 8.0 g Erbrechen, Schüttelkrämpfe, Cyanose, Eiweiß im Harn.

II. 4. Aponal ist der Carbaminsäureester des Isoallylalkohols.



Das Präparat ist stärker als Hedonal. Da es aber schwer löslich und daher nur langsam resorbierbar ist, tritt die hypnotische Wirkung entsprechend spät ein. Die Schlafdauer beträgt 5—7 Stunden. Nach Einnahme von 3.0 g wurde am folgenden Tage Trübung des Sensoriums bemerkt (Suchantke.)

II. 5. Voluntal ist das zuletzt herausgekommene Präparat dieser Gruppe und ist der Carbaminsäuretrichloräthyl ester.



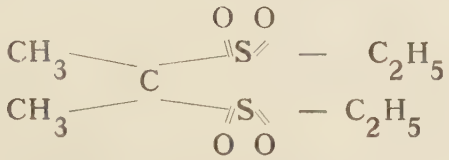
Es ist bei 0.25—0.5 g ein gutes Sedativum, mit 0.5—1.0 g ein leichtes Einschlafmittel. Bei Schmerzen versagt es, hat im übrigen keine Nachwirkungen. (Hirschfeld.)

III. Schwefelhaltige Hypnotika

Diese Gruppe spielte zu ihrer Zeit eine führende Rolle, doch wurde sie durch die Barbitursäurederivate verdrängt. Das wichtigste Präparat dieser Reihe ist das

III. 1. Sulfonal.

Es ist — wie alle Hypnotika dieser Gruppe — ein Disulfon und zwar des Diäthylsulfondimethylmethan von dem chemischen Bau



Sulfonal wurde 1885 von Baumann dargestellt und 1888 von Kast in die Therapie eingeführt. Es ist geruchlos und schmeckt etwas bitter, aber nicht unangenehm. Es wird in Dosis 1.0—2.0 g gegeben, reizt die Schleimhäute nicht, hat keine Nebenwirkung auf Herz, Zirkulation und Respiration, ruft keine Obstipation hervor und hat vor allem nicht den Nachteil der Gewöhnung.

Demgegenüber steht die unangenehme Eigenschaft des Präparates — die es auch schließlich aus dem Arzneischatz verdrängte —, daß es langsam resorbiert und langsam ausgeschieden wird. Die langsame Aufnahme hat zur Folge, daß das subjektive Müdigkeitsgefühl erst nach ungefähr einer Stunde eintritt. Durch die verzögerte Ausscheidung wird eine protrahierte Somnolenz bewirkt, oft ist der Schlaf in der zweiten Nacht besser als in der ersten. Bei Herzkranken und Arteriosklerotikern ruft es manchmal Anfälle von angina pectoris hervor.

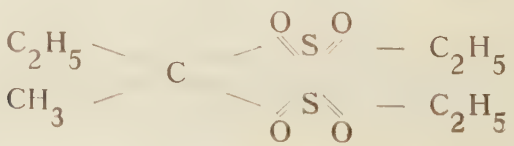
Durch die langsame Ausscheidung des Mittels entsteht im Organismus chemische Kumulation, die allmählich — bei stetiger Zufuhr neuer Dosen — ein starkes Giftdepot im Körper entstehen läßt.

Sulfonal wird normalerweise im Körper gespalten und als Aethylsulfosäure im Harn ausgeschieden. Doch schon bei Dosen von 1 g pro dié hält die Ausscheidung nicht Schritt mit der Einnahme. Die Folgen der Kumulation bei chronischem Gebrauch des Medikamentes sind schwerster Art: Es entsteht parenchymatöse Nephritis, Oligurie, Albuminurie und Haematoporphynurie. Nach Renner kann der Urin hierbei hellgelb sein, meist ist er von burgunderroter Farbe (Haematoporphin und Methämoglobin), reagiert stark sauer und enthält Eiweiß, Zylinderkörperchen und rote Blutkörperchen. Außer den Nebenwirkungen auf den Verdauungstraktus (hartnäckiges Erbrechen, Leibschmerzen, Obstipation und Diarrhoe) machen sich Symptome vonseiten des Zentralnervensystems bemerkbar: anhaltende Benommenheit und Unklarheit, Lähmungen, z. B. Ptosis, Ataxie und motorische Schwäche in den unteren Extremitäten. Ist die Nierentätigkeit noch nicht geschädigt, so ist eine günstige Prognose mit Rückgang der leichten Lähmungserscheinungen zu stellen, anderenfalls erfolgt häufig exitus nach allgemeinem Körperverfall.

Das Mittel ist auf jeden Fall contraindiziert bei Anämie und chronischer Verstopfung. Bei längerem Gebrauch ist spätestens nach einer Woche ein anderes Hypnotikum als Abwechslung einzuschieben, um so die Reinigung des Organismus vor allem von dem sehr giftigen Schwefel zu erhalten.

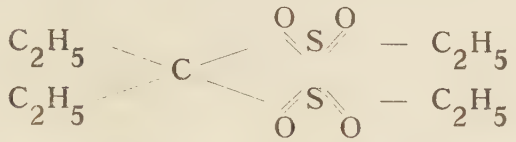
Bei Besprechung akuter Vergiftungen berichtet Neißer über einen jungen Mann, der nach Einnahme von 100 g Sulfonat innerhalb 3/4 Stunden bewußtlos wurde mit leichten Krämpfen, sich aber nach 5tägigem Schlaf wieder erholte. 30 g sind auch schon überstanden worden, jedoch hat diese Dosis auch schon letal gewirkt.

III. 2. Im Trional versuchte man durch direkte Kuppelung eine Aethylgruppe an das Kohlenstoffatom des Disulfonkomplexes die hypnotische Wirkung zu verstärken und erhielt folgendes chemische Gebilde:



Die hypnotische Wirkung blieb zwar annähernd gleich, doch geht Resorption und Ausscheidung schneller vor sich. Trotzdem sind Fälle von Nierenschädigungen und Haematoporphinurie beobachtet worden. Renner berichtet über 10 Fälle akuter Vergiftung nach Einnahme von 8—25 g ohne letalen Ausgang. Die Folgen waren tiefer Schlaf bis komatöser Zustand, manchmal schwacher Puls. Je einmal wurden beobachtet: Erbrechen, klonische Zuckungen, Mydriasis, Lidödem, Nystagmus.

III. 3. Tetronal, mit zwei direkt gebundenen Aethylgruppen,

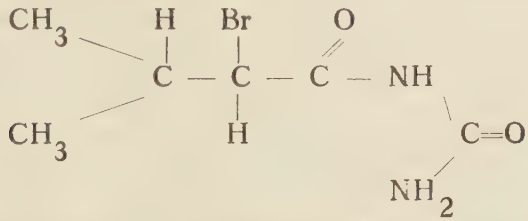


hat die an diese chemische Veränderung geknüpften Hoffnungen nicht erfüllt. Außerdem ließ sein relativ hoher Preis das Medikament nicht zu allgemeiner Verwendung zu.

IV. Derivate des Harnstoffs

Harnstoffderivate sollen nicht in Milch gelöst gegeben werden, da die sich dann in der Milch bildenden Natriumsalze unangenehmen, laugigen Geschmack haben.

1. Bromural ist der Bromisovalerianylharnstoff:



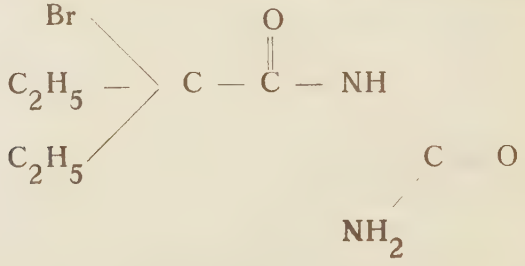
Das Bromatom ist festgebunden und wirkt daher gut hypnotisch, ebenso ist von starker Wirkung die Isopropylgruppe der Valeriansäure. Bromural und Adalin spalten im Körper kein Brom ab, sie wirken als Gesamtmolekül (Müller-Heß).

Bromural ist mit 0.3 g als Dosis ein Einschlafmittel in leichten Fällen von Agrypnie und wird auch als Sedativum bei Kindern angewandt. Bei Ischias, Tabes, Phtysis pulmonum folgt auf 0.3—0.6 g Schlaf, der aber meist nach 3—5 Stunden durch Schmerzanfälle wieder gestört wird.

Renner berichet über einen Fall, in welchem nach zwei Jahre langem Gebrauch von 6.0—9.0 g die Schlafsucht, Benommenheit und schwere ulcera der unteren Extremitäten die Folge waren. Müller-Heß sah nach chronischem Gebrauch Abnahme des Sehvermögens, Schwund der Sehnenreflexe, Tremor.

Akute Vergiftungserscheinungen waren nach 9.0 g tiefer Schlaf von längerer Dauer, 12.0 g 14tägige Benommenheit.

IV. 2. Eine Kombination der Essigsäure mit dem Harnstoff stellt das Adalin dar, der Bromdiaethylacetylharnstoff:



Der Ersatz von H-Atomen durch Aethylgruppen verstärkt die hypnot. Wirkung. Adalin ist eines der sichersten Einschlafmittel und besitzt große therapeutische Breite (Miersch). Die Wirkung tritt aber erst zwei Stunden nach Einnahme per os ein. Dosis hypnotica: 0.75—2 g, Dosis sedativa 0.25 bis 0.5 g. Es hat leicht bitteren Geschmack. Sein Hauptanwendungsgebiet sind nervöse Agrypnien, Schlafstörung bei Scharlach, Diphtherie, Tuberkulose, Herz- und Stoffwechselkrankheiten (Suchantke). Adalin versagt bei schweren Erregungszuständen. Als Neben- und Nachwirkungen treten ab und zu juckende Ekzeme auf, bei älteren Patienten manchmal Benommenheit Nach 2—3 Wochen tritt Gewöhnung ein.

Bei Einnahme von Dosen bis 10.0 g tritt nur Schlafverlängerung ein, bei höheren Dosen leichtes Koma und Pulsbeschleunigung (Renner).

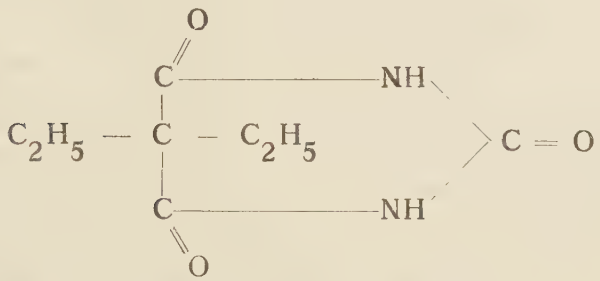
IV. 3. Ureabromin ist ein Bromcalciumharnstoff mit 36 Proz. Brom. Da die Anwendung des Medikamentes die Gefahr der Bromakne birgt und das Hypnotikum sehr bitter schmeckt, vermochte es sich ebensowenig durchzusetzen wie Sedobrol, in welchem der Bromgeschmack aber gut verdeckt ist.

In den bromhaltigen Hypnoticis wirkt das Brom gegen Reflexvorgänge, die von Sinneserregungen ausgehen, und gegen die Funktionsgebiete des Mittelhirnes. Wegen des schnellen Abbaues dieser Präparate sind sie indiziert vor allem bei Nierenkranken, um so das nicht intakte Ausscheidungsorgan vor den Folgen auch der schwächsten Kumulation zu bewahren.

V. Barbitursäure-Derivate

Dieser Gruppe gehören die meisten der im letzten Dezennium neu dargestellten Hypnotica an. Der chemische Kern ist die Barbitursäure, die Verbindung von Malonsäure und Harnstoff. Der Hauptvertreter dieser Reihe ist das

1. Veronal, die Diaethylbarbitursäure



Es wurde geschaffen, um die Vorzüge des Sulfonals mit denen des Urethans unter Hinweglassung des giftigen Schwefels zu verbinden. Das Medikament ist nicht leicht löslich, erst in 145 Teilen Wasser von 20°. Dieser Umstand war die Entstehungsursache des Medinals, des Mononatriumsalzes der Diaethylbarbitursäure, das schon in 5 Teilen Wasser löslich ist. Veronal wurde 1903 von E. Fischer und v. Mehring in die Therapie eingeführt und dominiert seitdem unter den Hypnoticis. Es ist doppelt so stark wie Chloralhydrat, mit dem es die starke vasodilatarische Wirkung gemeinsam hat. Im Gegensatz zu Chloralhydrat wirkt es aber nicht lokal reizend und hat auch keinerlei Wirkung auf Herz und Respiration, die Verdauung ist ungestört. Bei Einnahme von 0.5 g tritt nach einer halben Stunde Schlaf ein, der tief und traumlos ist. Der Blutdruck ist etwas herabgesetzt. Infolge sehr langsamer Ausscheidung ist auch hier (wie beim Sulfonal) protrahierte Somnolenz unangenehme Begleiterscheinung. Meistens sind Nachwirkungen in Form von Schwindelgefühl, Kopfschmerz

und Übelkeit vorhanden, vor allem stören stark juckende Exantheme, Urticaria, Pemphigus und masernähnlicher Ausschlag. Auch beim Veronal ist wieder Kumulation mit ihren Folgen zu beobachten. Das Präparat geht zu 70 Proz. unverändert durch den Organismus, doch braucht schon eine einmalige Gabe von 0.5 g mehrere Tage zur gänzlichen Ausscheidung. Chronische Intoxicationssymptome sind: Rauschzustand, Stoffwechsel- und Verdauungsstörungen, sogar Anämie und Haematoporphinurie sind beschrieben worden.

Die Erscheinungen der akuten Vergiftung beschreibt Poulsson als Narkose, Herzschwäche, erhöhte Reflexerregbarkeit, die bis zu tetanusähnlichen Krämpfen führen kann, die erwähnten Exantheme, Oligurie bis Anurie.

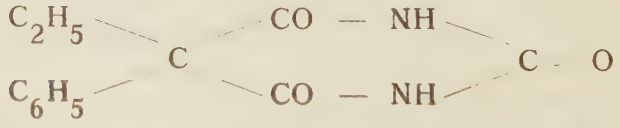
Renner berichtet über 71 Intoxicationen mit tödlichem Ausgang, er hält die Dosis über 10.0 g für letal. Dieses Quantum wurde nur dreimal überstanden, einmal mit 15.0 g. Die Symptome waren Coma, stertoröse Atmung (häufig mit Trachealrasseln), Cyanose und Untertemperatur, Miosis. Todesursache war meist Lungenödem oder Bronchopneumonie.

Miersch zitiert Topp, der den Angriffspunkt des Veronals im Kleinhirn vermutet wegen des klinischen Bildes der cerebellaren Ataxie (Neigung nach rechts zu fallen). Oppenheim erklärt die Augenmuskelstörungen durch Affinität des Veronals zum Grau des Zwischen und Mittelhirnes.

Das Hypnotikum ist schwach schmerzstillend. Es hat sich als Sedativum gut bewährt und ist oft lindernd bei Migräneanfällen. Sein Indicationsgebiet ist nervöse Agrypnie, Hysterie, Hypochondrie, Migräne, geistige Überarbeitung, Epilepsie. Contraindikationen bilden Anämie und Nephriditen.

Ersetzt man im Veronal eine Aethylgruppe durch ein Phenyl-Radikal, so erhält man

V. 2. Luminal, die Aethyl-Phenyl-Barbitursäure:



Es wirkt schon in Mengen von 0.1—0.2 g, ist also ungefähr doppelt so stark wie Veronal. Nach einer halben Stunde beginnt ein 10stündiger Schlaf, oft ist Schläfrigkeit noch am folgenden Tage als Zeichen langsamer Ausscheidung zu sehen.

Die auch hier auftretenden juckenden Exantheme sind häufiger und schwerer heilbar, selten wird Fieber beobachtet. Erbrechen ist selten, Rausch und Kater recht häufig. Der Blutdruck sinkt noch etwas stärker als beim Veronal. Nach Renner wird diese letzte Wirkung sogar therapeutisch bei Hypertonie verwendet. Bei längerem Gebrauch sind als Folgen der Kumulierung zu beobachten: Ohrenläuten, Appetitmangel, Diarrhoe, tiefe Benommenheit und taumelnder Gang. Indiziert ist Luminal bei Fällen schwerer Schlaflosigkeit, Apoplexie, Rheuma, Gicht, Tetanus, Epilepsie, Hysterie und Geisteskrankheiten. Bei letzteren kann es sogar oft das Skopolamin überflüssig machen.

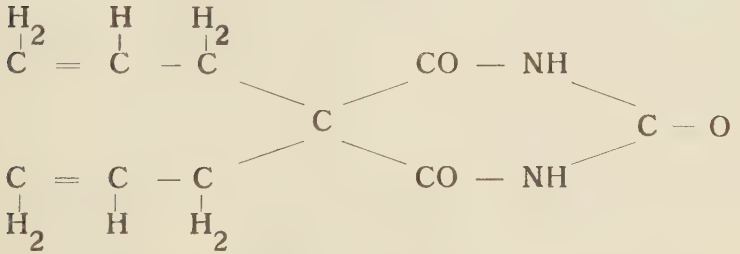
Contraindiziert ist bei allen Patienten mit labilem Gefäßsystem wegen der Exanthemgefahr, bei kachektischen Tuberkulose-Patienten (Pilcz) und bei Nephritiden.

Als Sedativum hat es sich gut bewährt bei Epilepsie, Alkoholdelirien, Morphinentzug.

Ein schweres Bild akuter Vergiftung von 3 Wochen Dauer sah Renner nach Einnahme von 2.4 g Luminal. Nach 12 Stunden trat Cyanose und Kälte der Extremitäten ein, der Radialpuls war nicht fühlbar, die Atmung, die ganz oberflächlich war, setzte oft aus.

Ein schweizerisches Präparat, dessen Einfuhr verboten ist (das entsprechende deutsche Präparat heißt „Curral"), ist

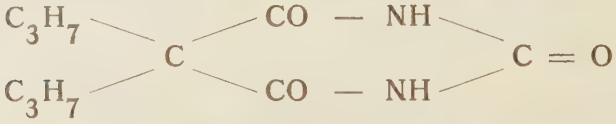
V. 3. Dial, die Diallylbarbitursäure.



Durch die Hinzufügung von 2 C-Atomen soll (nach Suchantke) die hypnotische Wirkung verstärkt sein. Es bleibt jedoch offen, ob es die Vermehrung der C-Atome oder die Eigenart der ungesättigten Allylgruppe ist, die diesen Effekt hervorruft. Das Präparat wird schnell vollständig abgebaut. In leichten und mittleren Fällen gibt man 0.1—0.2 g, die Wirkung setzt schnell ein, man verwendet es gern bei

Alkohol- und Morphin-Entziehungskuren. Wegen des raschen Abbaues ist die Wirkung eher beendet, doch sind auch die Nachwirkungen schwächer (Rauschzustand, Kater, ataktische Störungen). Bei hohen Dosen wurde Schreckgefühl festgestellt. Sehr unangenehm ist, daß die therapeutische Dosis sehr nahe bei der toxischen liegt (Renner). Wegen der sich oft einstellenden Visionen wird das Mittel ab und zu mißbraucht (Dialismus, Suchantke).

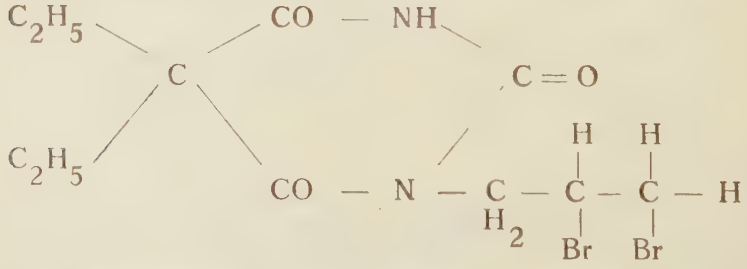
V. 4. Proponal ist die Dipropylbarbitursäure; 0.5!



Die hypnotische Wirkung ist doppelt so groß als beim Veronal. Im Gegensatz zu diesem tritt die Wirkung schnell ein (¼—½ Stunde), nach 6—8stündigem Schlaf erfolgt klares Erwachen. Mäßige Schmerzen — z. B. Hautjucken — werden überwunden. Ab und zu sind vor dem Schlafe Verwirrungszustände, Schwindel- und Angstgefühl beobachtet worden. Renner berichtet von einem schweren Collaps. Die therapeutische Breite ist nicht sehr groß (Johannessohn).

V. 5. Das Somnifen, das isopropylallylbarbitursaure Diaethylamin, ist deshalb bemerkenswert, weil auch wieder das ungesättigte Allylradikal in Erscheinung tritt. Im übrigen wird das Hypnotikum 20prozentig subcutan und intravenös injiziert.

V. 6. Diogenal ist die Dibrompropyldiaethylbarbitursäure.



Es ist schwächer als Veronal, wird mit 1.0—2.0 als Hypnotikum bei Epilepsie angewandt, meist jedoch als Sedativum mit 1.0 g verordnet. Kumulation entsteht nicht, einmal ist fieberhaftes Exanthem beobachtet worden (Suchantke).

V. 7. Besser eingeführt hat sich Phanodorm; es ist chemisch ähnlich Luminal gebaut und ist die Zyclohexenyl-aethylbarbitursäure. Das Präparat wird schnell abgebaut, im Harn ist es nicht nachzuweisen. Kumulationsgefahr besteht nicht. Die therapeutische Breite ist erheblich. Bei geringer Schlaftiefe und Schlafstörungen sind mit 0.1—0.3 g sehr gute Erfolge beobachtet worden (Nawratil, Impens).

Nawratil berichtet über 160 Fälle, in denen nur zweimal Benommenheit und einmal protrahierte Somnolenz als unangenehme Nachwirkungen beobachtet wurden. Nach wochenlangem Gebrauch traten keine Schädigungen auf, die Gewöhnung war äußerst gering. Bei Schmerz und anderen pathologischen Reizen gab das Mittel wenigstens Beruhigung, die hypnotische Wirkung war in diesen Fällen schwach. Drei negative Ergebnisse waren — nach ihren Symptomen zu schließen — wohl auf Idiosynkrasie zurückzuführen.

V. 8. Codeonal ist ein Gemisch von Codeinum diaethyl-barbituricum mit Natrium diaethylbarbituricum (Medinal). Codeinum diaeth. allein ist als Hypnotikum nicht verwendbar, es enthält zuviel Codein und zu wenig Diaethylbarbitursäure (Suchantke). Codeonal findet Anwendung bei nächtlichem Husten und körperlichen Beschwerden nicht zu schmerzhafter Art.

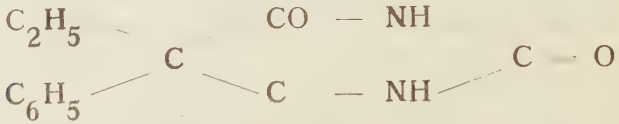
V. 9. Das letzte Medikament dieser Gruppe ist das Noctal, die ß-Brom-propenylisopropyl-Barbitursäure. Die beiden Methylreste der Barbitursäure wurden substituiert durch die genannten Gruppen, ein Bromrest eingeführt. Brom ist fest verankert. Das Medikament besteht aus farb- und geruchlosen Kristallen, hat leicht bitteren Geschmack; es ist schwer löslich in H_2O, leicht in Aethylalkohol. Busse berichtet, daß bei 50 Versuchen keine Nebenwirkungen zu sehen waren. Nach Reichung von 0.1—0.2 g trat nach einer Viertelstunde Schlaf von 6—8 Stunden ohne vorhergehende Excitation ein. Die Urinuntersuchung war negativ.

Deicher gab Noctal in mehreren hundert Fällen von Tuberkulose, auch von Infektionskrankheiten und Rekonvaleszenten. Er sah nie objektive Schäden, die Patienten klagten nie über Nachwirkungen. Bei begründeten Schmerzen versagte das Hypnotikum.

Im Tierversuch wirkte die sechsfache narkotische Dosis nicht letal (Boedecker und Ludwig). Bemerkenswert ist der niedrige Preis von 0.65 RM. für 10 Tabletten.

VI. Hydantoin-Derivat

Hydantoin ist die Kombination von Harnstoff und Glykolsäure. Es bildet den chemischen Kern des Nirwanols, das selbst das Phenylaethyl-hydantoin darstellt. Die chemische Struktur hat das Bild:



Während Roeder das Fehlen unangenehmen Geschmackes bei dem Medikament hervorhebt, will es Suchantke wegen der Bitterkeit lieber injiziert wissen. Das Natriumsalz des Nirwanols ist gänzlich geschmacklos, ist aber auch nicht so wirksam. Die Injektion ist kontraindiziert, da sie Hautnekrosen zur Folge hat.

Man gibt 0.5—1.0 g des Medikamentes, das in H_2O schwer löslich ist, und erhält tiefen Schlaf, Schmerzen werden überwunden (Renner). Manchmal entstehen sofort, meist erst nach einigen Tagen stark juckende Exantheme, masern-, scharlach- oder urticariaartig. Fieber bis 40 Grad, Schüttelfrost und subfebrile Temperaturen wurden beobachtet (Renner). Die Erscheinungen beginnen mit ödematöser Schwellung rings um Mund und Augen, man spricht vom „Nirwanolgesicht". Wegen der Exantheme ist die Applikation bei Patienten mit labilem Gefäßsystem kontraindiziert. Nirwanol beeinträchtigt nicht die geistige Leistungsfähigkeit; der Nirwanolkater ist nicht unangenehm.

Roeder berichtet über ihre Erfahrungen mit Nirwanol in der Kinderheilkunde. Tagsüber war keine schmerzlindernde Wirkung festzustellen, nachts nur bei leichten Schmerzen. Herzaffektion wurde nie festgestellt und das Medikament auch Herzkranken gereicht. Urin war frei von Eiweiß und Zucker, die Niere nicht gereizt. Im Schlafe wurde keine große Untertemperatur festgestellt, meistens stellte sich aber am folgenden Tage etwas Fieber ein. Zwei Säuglinge erbrachen sofort, zwei Kinder waren am folgenden Tage übellaunisch. 12 Prozent der Kinder wurden von reizlosen Exanthemen befallen; manchmal trat Schwindelgefühl und Taumeln auf, die Schläfrigkeit dauerte öfter bis zum folgenden Tage an, Gewöhnung wurde beobachtet. Die therapeutische Breite ist groß, die Wirkung des Medikamentes zwischen Chloral und Bromural.

Nach Suchantke behebt Acetnirvanol die Exanthemgefahr. Bei Versagern mit Veronal half 1.5 g Acetnirwanol. Bei höherer Dosis wurden Intoxicationserscheinungen beobachtet: bulbäre Sprache, Schwäche in den unteren Extremitäten, Miosis bei fast ganz lichtstarken Pupillen, Euphorie. Renner teilt einen Fall mit, in dem 7.0 g Nirwanol in 2½ Tagen eingenommen wurden. Atmung und Kreislauf blieben unbeeinflußt, im übrigen waren die Erscheinungen: Euphorie, Halluzinationen, läppisches Wesen, erst Miosis, dann Doppeltsehen.

Pilcz warnt vor Anwendung bei Arteriosklerotikern.

VII. Opium-Derivate

1. Pantopon ist von Harzen gereinigtes Opium mit 50 Prozent Morphingehalt. Man gibt es innerlich mit 0.005 bis 0.06/dosi, 0.6—0.2/dié. Wegen der im Pantopon enthaltenen Nebenalkaloide ist die Stopfwirkung des Opiums weniger ausgesprochen, oft tritt sie gar nicht in Erscheinung. Gelegentlich werden sogar Durchfälle beobachtet. Übelkeitsgefühl und Erbrechen sind seltener als beim Morphin allein. Die lähmende Wirkung auf das Atemzentrum ist etwas modifiziert. Die potenzierte Wirkung ist wohl auf die verschiedenen Angriffspunkte der Komponenten zurückzuführen.

2. Laudanon stellt eine Mischung verschiedener Opiumalkaloide dar; es enthält: 50 Proz. Morphin, 30 Proz. Narkotin, 10 Proz. Papaverin, 5 Proz. Codein, 2.5 Proz. Narkein und 2.5 Proz. Thebain als salzsaure Salze. Es wird innerlich gegeben mit 0.03!/dosi und bis 0.06/dié. Seine Wirkung ist ähnlich Pantopon, doch ist Laudanon bedeutend billiger als dieses Präparat.

VII. 3. Kodein ist das Methylmorphin. Es wird meist synthetisch hergestellt, da sein Vorkommen im Opium zu gering ist. Im Gegensatz zu den beiden vorhergehenden Präparaten wird hier keine Sucht beobachtet, doch ist hier die lähmende Wirkung auf Großhirn und auf die Schmerzempfindung nicht so ausgesprochen. Das Medikament wirkt nicht stopfend, es beruhigt die Atmung, stumpft aber die Erregbarkeit des Atemzentrums nicht so stark ab wie Morphin. Kodein ist als Analgetikum nicht verwendbar, doch werden leichte Hustenreize noch überwunden.

VIII. Kombinationen

1. Hypnopanton ist eine Mischung von

Pantopon 0.015 — Wirkung: rasches Einschlafen,

Medinal 0.5 — Wirkung: protrahierend,

Phenacetin 0.3 — Wirkung: verstärkt die hypnotische Wirkung des Medinals und hebt seine Nebenwirkungen auf. (Gwerder.)

2. Somnacetin ist ein gutes Einschlafmittel. In zwei Tabletten des Mittels ist enthalten: 0.25 Phenacetin, 0.3 Medinal, 0.025 Codeinum phosphoricum.

3. Somnolin ist eine Kombination des hypnotisch wirkenden Chloralhydrates mit dem analgetisch und antipyretisch wirkenden Acetyl-p-amino-phenol. Nach Einnahme von zwei Tabletten folgt nach 1—1½ Stunden Schlaf bis zum Morgen. Es wird verwendet bei Asomnie leichter Art, Erregungszuständen, Migräne und Neuralgien.

VIII. 4. Ein gutes Sedativum ist Phenoval, das Bromisovaleryl-pheniditin. Der erste Teil bezeichnet die sedative Komponente, während Pheniditin antineuralgisch wirkt. Das Medikament ist in Wasser nicht löslich.

Von Herrn Professor Blessing ist mir die Aufgabe gestellt worden, das Schlafmittel „Novonal" insbesondere auf seine Verwendbarkeit in der Zahnheilkunde zu untersuchen. Bevor ich näher auf dies Hypnotikum eingehe, möchte ich darlegen, unter welchen Gesichtspunkten ich die gestellte Aufgabe zu lösen versuchte.

Nachdem die chemischen Fundamente, auf denen die Hypnotika sich seit den letzten Jahrzehnten aufbauen, feststehen, gilt es bei der Darstellung neuer Präparate in der Hauptsache, die Hauptwirkung schon bekannter Medikamente zu verstärken und ihre Nebenwirkungen zu überbrücken bzw. abzuschwächen. In Hinsicht auf die Verwendung in der Zahnheilkunde — d. h. an Patienten, bei denen leichte und mittlere Schmerzen das Schlafhindernis bilden und die meist in ambulanter Behandlung sind — lassen sich die eingangs dieser Arbeit aufgestellten Forderungen in folgender Weise modifizieren:

1. Das Medikament muß leicht löslich und daher gut resorbierbar sein, damit die Wirkung rasch eintritt.

2. Schmerzen mittleren Grades müssen überwunden werden.

3. Der Schlaf muß 8—10 Std. dauern und erquickend sein.

4. Die Wirkung muß am folgenden Morgen restlos vorbei sein, Müdigkeit oder unangenehme Nachwirkungen am folgenden Tage machen das Medikament unverwendbar.

5. Die Exspirationsluft darf nicht übelriechend werden.

6. Die therapeutische Breite muß groß sein, da der Patient meist nicht unter Kontrolle des Zahnarztes steht.

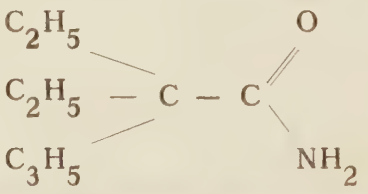
Die Kumulationswirkung, eine der schwersten Folgen chronischer Anwendung von Hypnoticis, ist in der Zahnheilkunde nicht von gleicher Bedeutung wie in der Allgemeinmedizin, da sich die Anwendung eines Hypnotikums auf kaum längere Dauer als eine Woche erstreckt.

Die Barbitursäure-Derivate, an deren Vervollkommnung in den letzten zehn Jahren vor allem gearbeitet wurde, haben in der Hauptsache den Nachteil der Nachwehen (protrahierte Somnolenz, Schwindelgefühl und Benommenheit).

Die Hypnotika der Fettreihe sind wesentlich unschädlicher, werden leicht resorbiert und ausgeschieden, sodaß diese Nachteile (die vor allem auf der langsamen Ausscheidung beruhen) nicht zu befürchten sind. Nach Bockmühl ist

es nur wegen rein experimentellen Schwierigkeiten nicht gelungen, die relativ schwache hypnotische Komponente der aliphatischen Kohlenwasserstoffe (z. B. des Neuronals, Adalins und Bromurals) zu verstärken. In der Gruppe der Acetamide war es jahrelang nicht möglich, mehr als zwei Wasserstoffatome der Methylgruppen durch Alkyle zu substituieren. Der Ersatz des dritten H-Atomes durch Halogene (z. B. im Neuronal) verstärkte nicht wesentlich, andererseits üben Halogene auf die Zirkulation unerwünschte Nebenwirkung aus.

Erst vor zwei Jahren ist es gelungen, auch dieses letzte H-Atom durch ein Radikal zu ersetzen. Es war sogar möglich, die hypnotisch stärker als das Aethyl-Radikal wirkende ungesättigte Allyl-Gruppe einzusetzen. Man gelangte so zu dem Diaethylallylacetamide. Dieses Hypnotikum wurde von der I.-G. Farbenindustrie als „Novonal" der Medizin zur Verfügung gestellt; es hat die chemische Struktur



Bevor ich über die eigenen Erfahrungen berichte, möchte ich vorausschicken, was bisher über das Medikament in der Literatur bekannt wurde.

Aus dem pharmazeutisch-wissenschaftlichen Laboratorium der I.-G. berichtet Schaumann über Tierversuche mit Novonal. Beim Hunde sind 0.02 kg ohne deutliche Wirkung, 0.03—0.05 kg führen zu einem Schlafe von 2—5 Stunden, 0.08 bis 0.1 kg bewirken Schlaf bis 24 Stunden. 0.2 kg hat tiefe Narkose zur Folge, der das Tier gewöhnlich am 3. Tage erliegt. Bei der Sektion zeigen die entzündlich-katarrhalischen Veränderungen der tiefen Luftwege, daß der Tod wohl hauptsächlich durch sekundäre Schädigung der Atmungswerkzeuge infolge der langen Narkose eingetreten ist.

Die Temperatur sank selbst bei 0.1 kg nicht mehr als um 1.5 Grad und stieg nach 3—4 Stunden wieder zu normaler Höhe an, also noch vor Abklingen der hypnotischen Wirkung.

Die letale Dosis mit 0.15—0.2 kg. beträgt das Fünf- bis Sechsfache der Dosis efficax, die therapeutische Dosis ist also

groß. Hierbei ist noch zu berücksichtigen, daß die therapeutische Dosis stets nur einen Bruchteil der dosis efficax des Tierversuches beträgt.

Über die Veränderungen, die das Präparat im Körper erfährt, ist wenig bekannt. Im Harn findet sich weniger als 1 Proz. Novonal. Es sind nach der chemischen Struktur zwei Angriffspunkte für den Umbau im Organismus denkbar:

1. Die Amidogruppe: Ihre Abspaltung, die im Laboratoriumsversuch nur schwer gelingt, würde als Resultat die narkotisch fast unwirksame Diaethylallylessigsäure bedingen.

2. Wahrscheinlicher ist, daß eine Anlagerung von H_2O an die labile Doppelbindung der Allylgruppe, vielleicht verbunden mit Paarung mit Glukuronsäure, vor sich geht. (Es stellt dies nach Schaumann einen im Organismus oft beschrittenen Weg der Eliminierung körperfremder Stoffe dar. S. Chloral!) Anhalt zu dieser Annahme bietet auch die vermehrte Ausscheidung von Glukuronsäure, die polarimetrisch und mit der Tollens'schen Probe nachgewiesen ist.

Excitation wurde nie beobachtet, nur Leffkowitz berichtet über ein Vorstadium, das leichtem Alkoholrausch gleichen soll. Der Schlaf tritt auffallend rasch ein, auch die sedative Wirkung ist sehr schnell bemerkbar (Blessing), nur Leffkowitz rechnet mit 1—1½ Stunde Dauer. Der Schlaf selbst ist kräftig und anhaltend; Wimplinger hält die hypnotische Wirkung für stärker als die des Adalins, oft soll sie der des Veronals gleichen. Der Schlaf ist nach 2—3 Stunden am tiefsten, dann leichter und gegen Morgen normal (Leffkowitz).

Zwar sagt Schaumann, daß Dosen, die mehrstündigen Schlaf hervorrufen, auf Blutdruck und Atmung nicht einwirken; doch hat Leffkowitz bei Normaldosen nach 2 bis 3 Stunden Schlaf eine Blutdrucksenkung von 10—20 mg Hg beobachtet. Über Atmungsbeeinflussung ist nichts bekannt, ebenso war von einer Herzwirkung nie etwas zu sehen. Schaumann hat durch Versuche am isolierten Froschherz festgestellt, daß Novonal nur narkotisierend auf das Herz wirkt und keine der Qualitäten des Herzmuskels dauernd zu schädigen vermag.

Geringe Schmerzen werden überwunden, Blessing hat gute Erfolge bei hysterischen Zahnschmerzen beobachtet, Leffkowitz gab in Schmerzfällen doppelte Dosen. Jedoch ist die hypno-

tische Wirkung negativ bei Schmerzen und Störungen, die nach Schlafeintritt auftreten. Bei starken Schmerzen versagt das Mittel.

Obwohl Novonal bei den einzelnen Untersuchungen lange Zeit in Gebrauch war — Blessing und Wimplinger gaben es je ein Jahr, Leffkowitz und Levinger in über 220 bzw. 80 Fällen —, ist von Nebenwirkungen kaum etwas gesehen worden. Bei Leffkowitz sind es nur drei Patienten, die mehrere Stunden über Übelkeit klagten; Levinger berichtet auch über drei Fälle bei Patienten, die aber auch sonst zu Klagen neigten. Im Urin, den Levinger untersuchte, wurden nie krankhafte Bestandteile gefunden. Auch bei Gabe von zwei Tabletten machten sich keinerlei Neben- und Nachwirkungen bemerkbar (Blessing, Wimplinger).

Blessing hebt besonders die Verwendung als Sedativum hervor, Leffkowitz gab es meist bei symptomatischer Agrypnie. Hier beobachtete er auch zwei Versager mit 1.5 g bei robusten, alkoholgewöhnten Männern. Wimplinger hat gute Erfolge gesehen bei nervöser Asomnie, bei den Kopfschmerzen Arteriosklerotischer, ohne schädigende Wirkung bei diesen alten Leuten zu bemerken. Das Hypnotikum versagte bei schwersten Erregungszuständen und starker motorischer Unruhe, ebenso bei starkem Schmerz. Hier bewährte sich eine Kombination von Novonal mit Morphin ausgezeichnet. Auch Levinger lobt die günstige Wirkung der Kombination mit einem Analgeticum, die es auch für starke Schmerzen verwendbar macht.

Einen Fall von Intoxication sah Leffkowitz. Auf 4 g Novonal folgte 16stündiger Schlaf, dann Trunkenheit und Brechreiz, der bis zum nächsten Tage anhielt.

Leffkowitz mußte die Dosis im allgemeinen nach 14 Tagen um eine halbe Tablette auf allmählich 1.5 g steigern. Gab er dann 1—2 Tage ein Barbitursäurederivat (Curral) zur Unterbrechung, so hatten anschließend 0.5 g Novonal wieder die ursprüngliche hypnotische Wirkung.

Bei den eigenen Versuchen wendete ich nur die Tablettenform an. Das Medikament ist im pulverisierten Zustand wohl leichter löslich; doch muß man in Betracht ziehen, daß bei Verordnung dieses Pulvers dem Patienten die Dosierung überlassen bleibt, oder — verordnet man dosierte Pulver — das Medikament teuerer wird. Schon aus wirtschaftlichen Gründen ist es angebracht, dem Patienten die voraussichtlich benötigte

Dosis mitzugeben. Auch hier ist die Tablettenform dem Pulver wesentlich überlegen.

Die Löslichkeit des Mittels ist sehr gering. In Wasser von 20° C. ergibt sich aus einer gesättigten Lösung von 100 ccm ein gelöster Teil von 0,886 g; das entspricht einem Löslichkeitsverhältnis von 1:112,8. Für 40° C. sind die entsprechenden Zahlen 1,23 bzw. 1:81,3. Novonal hat leicht bitteren Geschmack, doch ist dieser nicht störend. Das Medikament ist geruchlos, auch die Exspirationsluft wird nicht verändert.

Im Folgenden seien einige Fälle aus der Praxis mitgeteilt und hierbei zuerst diejenigen, in welchen Novonal als Sedativum verwendet wurde.

1. Herr E., 17 Jahre. Patient kam am 21. 5. mit starken Schmerzen in Behandlung, die Untersuchung ergab das Vorhandensein eines apikalen Granuloms am $\underline{1|}$ Wegen starker Schwellung wurde zuerst nur das Pulpencavum geöffnet. Nach Einnahme einer Tablette Novonal schlief Patient zu Hause trotz des wenn auch gelinderten Schmerzes nach 10 bis 15 Minuten ein, hatte allerdings am nächsten Tage noch ca. 1 Stunde lang Müdigkeitsgefühl. Da Patient nach zwei Tagen zur Vornahme der Resektion der betreffenden Wurzelspitze ziemlich aufgeregt und ängstlich erschien, gab ich ihm eine halbe Tablette Novonal ca. 15 Minuten vor dem Eingriff. Patient beruhigte sich sichtlich, Atmung und Puls wurden normal. Der operative Eingriff konnte ausgeführt werden, ohne daß der Patient psychisch besonders angegriffen worden wäre.

Bei einem zweiten Fall war die sedative Wirkung des Novonals noch eklatanter. Frau R., 42 Jahre, kam am 25. 5. in Behandlung. Patientin hatte seit Jahren mit schweren Nervenreizzuständen zu kämpfen, durch die sie auch körperlich ziemlich heruntergekommen war. Patientin trug seit Jahren ein Ober- und Unterstück, hatte sich aber nie entschließen können, die zum Teil putriden Wurzeln $\frac{6\ 2|4\ 7}{4{,}3\ |\ \ \ 8}$ entfernen zu lassen, trotz heftiger Schmerzanfälle, die das entzündete Gewebe verursachte. Ich gab 0.25 g Novonal, in heißem Wasser gelöst. Nach einer Viertelstunde bedurfte es nur noch einiger weniger beruhigender Worte, um die Zustimmung zur Entfernung aller Wurzeln zu erlangen.

3. Am 25. 6. kam ein 13jähriger Junge, H. Br., in Behandlung. Wohl infolge pathologischen Engstandes der Zähne hatte sich $\underline{|111}$ zwischen $\underline{|2}$ und $\underline{|4}$ verkeilt und verursachte bei

der geringsten Berührung heftigste Schmerzen. Nach einer halben Tablette Novonal, in heißem Wasser gelöst, war es sogar möglich, die Entfernung des Zahnes nach Oberflächenanaesthesie mit Chloraethyl zu entfernen, ohne daß der Patient stark reagierte.

4. Am 24. 6. kam Frau K., 24 Jahre, in die Praxis. Patientin war noch nie in Behandlung gewesen, trotzdem die Zähne zum Teil stark zerstört waren. Nur wegen stärkster Schmerzen hatte sie sich entschlossen, zum Zahnarzt zu gehen. Da Patientin sehr aufgeregt war und vor Angst heftig zitterte, gab ich 0.5 g Novonal und war erstaunt über die Schnelligkeit, mit der die Erregung nachließ. Trotzdem die zwei Extraktionen, $\overline{4}|$ und $\overline{3}|$, wegen tiefer Zerstörung der Zähne nicht glatt verliefen, ließ die Patientin jeden Eingriff widerstandslos geschehen.

Das Hauptanwendungsgebiet des Novonals als Sedativum liegt natürlich in der Kinderzahnheilkunde. Hier gelang es sogar, bei Kindern von 6—8 Jahren mit $\frac{1}{3}$ Tablette die gewünschte Ruhigstellung zu erreichen. Trotzdem Kinder gegen ungewohnt schmeckende Medikamente sich sehr ablehnend zu verhalten pflegen, wurde Novonal widerstandslos genommen. Die bekannten Fälle schreiender und sich wehrender Kinder sind dadurch sehr gering geworden.

Um Novonal als Hypnoticum in der Zahnheilkunde zu erproben, gab ich es in folgenden Fällen:

30 Fälle nach Extraktionen und operativen Eingriffen.

7 Fälle akuter Periodontitis, zum Teil nach Arseneinlagen, bei Gangrän.

6 Fälle von Pulpareizung nach Beschleifung nicht devetalisierter Zähne.

Ein Fall einer zweifachen Extraktion stellte einen vollkommenen Versager dar, das Medikament wirkte nicht einmal sedativ. Im übrigen wurden Schmerzen leichter und mittlerer Art glatt überwunden. Vor allem wurde nie über Nachwehen geklagt. Auch Erregungszustände nach Einnahme von Novonal oder Erbrechen, Schwindelgefühl wurde nie beobachtet.

Um auch Schmerzen stärkeren Grades zu unterdrücken, verordnete ich — auf Anregung von Herrn Professor Blessing — eine Kombination von Novonal und dem bekannten

Analgeticum Gardan (über das Dr. E. N. Stahnke berichtet hat). Stärke des Gardans ist ca 0.1 Luminal. Ich habe bei 18 Fällen schwerer Extraktion eine Kombination von 0.25 Novonal und 0.25 Gardan verordnet und habe von diesem Tage ab keine Klagen mehr über Nachschmerzen gehört.

Um die Wirkung des Novonals auf Respiration, Kreislauf und Verdauung zu beobachten, machte ich teils Versuche an mir selbst, teils an Patienten meiner näheren Umgebung. Ich habe an Eigenversuchen eine in dieser Arbeit erwähnte Beobachtung Topp's bestätigt gefunden, die mir äußerst wichtig erscheint: bei Einnahme von Novonal in trockener Form machten sich Verzögerung des Schlafeintritts und protrahierte Somnolenz bemerkbar, auch störte ca. 6 Stunden lang nach Erwachen eine lästige Benommenheit des Kopfes. Bei Verwendung von in kaltem Wasser gelösten Medikamentes waren diese Begleiterscheinungen gemildert, während ich sie nie bei Verwendung von heißem Wasser als Lösungsmittel feststellen konnte.

Der Schlaf tritt nach ca. 10 Minuten ein, schon nach 5 Minuten ist eine wohlige Gliederschwere bemerkbar. Nach 6—7 Stunden wachte ich auf, um sofort wieder einzuschlafen. Nach 8—9 Stunden ist der Schlaf beendet, Müdigkeit war nur unter den oben beschriebenen Umständen zu bemerken.

Der Puls bleibt ziemlich normal, die Atmung war die während des physiologischen Schlafes. Der Urin zeigte weder Eiweiß noch Zucker.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Novonal erfüllt die eingangs aufgestellten Forderungen an ein Hypnotikum, das in der Zahnheilkunde verwendbar ist, mit folgenden Einschränkungen:

1. Es ist etwas zu schwer löslich in Wasser.

2. Es muß — um Nachwirkungen zu vermeiden — warm gelöst gegeben werden

3. Stärkere Schmerzen werden von Novonal nicht überwunden, dagegen eignet sich hierfür sehr gut eine Kombination von Novonal mit Gardan.

Zum Schlusse ist es mir eine Ehre, meinem verehrten Chef, Herrn Professor Blessing, Heidelberg, für die Überlassung des Themas sowie für seine verschiedenen Anregungen zu der Arbeit aufrichtig zu danken.

Literatur.

1. Blessing, G., Heidelberg: Erfahrungen mit Novonal bei operativen Eingriffen in der Mundhöhle
(Deutsche Monatsschrift f. Zahnheilkunde, 1928, Heft 19)

2. Boedecker und Ludwig, Berlin: Pharmakologische Versuche mit neuen, halogenhaltigen Schlafmitteln der Barbitursäure-Reihe.
(Klin. Wochenschrift, 3. Jahrg., Nr. 45)

3. Bockmühl und Schaumann: Novonal, ein neues Schlafmittel
(Deutsche Med. Wochenschrift Nr. 7, 1928)

4. Busse, E.: Über ein neues Schlafmittel.
(Med. Klinik, 1925)

5. Deicher, H., Berlin: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Schlafmittel Noctal.
(Klin. Wochenschrift, 3. Jahrg., Nr. 45)

6. Gwerder, Davos: Über Schlafmittel.
(Schweiz. Med. Wochenschrift 1920, Nr. 33)

7. Herzenberg, R.: Weitere Untersuchungen über die Wirkungen von Narcotica - Antipyretica - Kombinationen.
(Zeitschrift f. exp. Pathologie u. Therapie, Bd. 8, S. 576)

8. Hirschfeld H., Berlin: Voluntal, ein neues Schlaf- und Beruhigungsmittel.
(Med. Klinik 1923, 19. Jahrg.)

9. Johannessohn, F.: Neuere Schlafmittel.
(Zeitschrift für ärztl. Fortbildung, 18. Jahrg.)

10. Joachimoglu, H.: Über die Wirkung einiger Narcotica der Fettreihe.
(Biochem. Zeitschrift, 1925)

11. Leffkowitz, Berlin: Ein Essigsäureamid (Novonal) als Schlafmittel.
(Therapie der Gegenwart, 1928, Heft 2)

12. Levinger, Berlin: Novonal als Hypnoticum und Sedativum.
(Deutsche Med. Wochenschrift, 1928, Nr. 7)

13. Miersch, J.: Die Vergiftungen mit Schlafmitteln der Harnstoffgruppe.
(Dresden, 1922)

14. Müller, F.: Pharmakologie für Zahnärzte.

15. Müller-Heß, Bonn: Toxicologisches.
(Jahreskurse für ärztl. Fortbildung, 15. Jahrg., IX.)

16. Nawratil, A.: Klinische Erfahrungen mit Phanodorm.
(Münch. Med. Wochenschrift, 1926)

17. Overton: Studien über die Narkose.
(Jena, 1901)

18. Pilcz, A., Wien: Über Schlafmittel.
(Wiener Med. Zeitschrift, 1923, Nr. 15)

19. Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie.

20. Renner, A., Göttingen: Nebenwirkungen und Vergiftungen nach Schlafmitteln.
(Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 19. Jahrg., S. 234)

21. Roeder, F., Göttingen: Über die Anwendung von Schlafmitteln in der Kinderheilkunde.

22. Suchantke, K.: Über neuere Schlafmittel, insbesondere das Voluntal.
(Würzburg, 1924)

23. Treu, R.: Beitrag zur Frage der Kombinationswirkung von Schlafmitteln und Antipyreticis.
(Essen, 1921)

24. Wimplinger, F., Nürnberg: Novonal, ein neues Schlafmittel.
(Deutsche Med. Wochenschrift, 1928, Nr. 8)

25. Zangger und Flury: Lehrbuch der Toxicologie.

26. Zorn, L.: Beiträge zur Pharmakologie der Mischnarkose.
(Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie, Bd 12, S. 529)

Lebenslauf.

Ich, Günther Hanstein, wurde am 13. Mai 1902 in Klotzsche bei Dresden als Sohn des Ingenieurs Georg Hanstein geboren. Nach 9jährigem Besuch des Realgymnasiums in Karlsruhe in Baden besuchte ich bis Sommer 1923 die Technische Hochschule als Student der Elektrotechnik. Nach 2jähriger Dienstzeit bei der Reichswehr begann ich Ostern 1926 das Studium der Zahnheilkunde in Heidelberg. Im Dezember 1928 bestand ich dort das Staatsexamen.